

**Kallikrein-Ausscheidung im Urin bei Störungen
der inneren Sekretion**

Abolghassem Nehawandian



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus dem Laboratorium der Chirurgischen Klinik
der Universität München

Leiter: Professor Dr. Dr. E. Werle

Direktor: Professor Dr. E. K. Frey

KALLIKREIN - AUSSCHIEDUNG IM URIN BEI STÖRUNGEN
DER INNEREN SEKRETION

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Abolghassem Nehawandian

aus

Ahwaz / Iran

München 1958



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. Dr. E. WERLE
Mitberichterstatter: Professor Dr. E. K. FREY
Dekan: Professor Dr. K. KOLLE

Tag der mündlichen Prüfung: 11. SEP. 1958

MEINEN LIEBEN ELTERN

IN DANKBARKEIT

GEWIDMET

Den Oberärzten, Ärzten und allen Labormitarbeitern, die mir bei der Durchführung meiner Arbeit aus ihrem reichen Wissen vieles vermittelt und geholfen haben, spreche ich hiermit meinen herzlichen Dank aus.

Ganz besonders danke ich Herrn Professor Dr. Dr. Eugen Werle für die Überlassung des Themas und seine freundliche Unterstützung, vor allem aber danke ich ihm für die Einführung und die Anregung zu exaktem, ernstem wissenschaftlichem Arbeiten.

D I S P O S I T I O N

	Seite
Einleitung	
I. THEORETISCHER TEIL	
A. Einführung	9
B. Definition	12
C. Fragestellung	12
D. Methoden des Nachweises und der quantitativen Bestimmung des Kallikreins	12
1 Versuchstiere	14
2. Durchführung der Kallikreinbestimmung	15
3. Bestimmung des Kallikreins im Harn	16
II. EIGENE VERSUCHE	
A. Bestimmung des Kallikreins bei hypophysektomierten Ratten	17
B. Testosteronpropionat-Wirkung bei Kallikrein- Ausscheidung im Urin	21
C. Einfluss von ACTH auf die Kallikrein-Ausscheidung im Urin des Menschen	23
D. Einfluss von Cortison-Gaben auf die Kallikrein- Ausscheidung im Urin des Menschen	39
E. Beeinflussung der Kallikrein-Ausscheidung im Urin durch Gaben von Prednisolon	42

	Seite
F. Kallikrein-Ausscheidung im Urin bei Störung der inneren Sekretion	45
1. Kallikrein-Ausscheidung bei Endangitis-Erkrankungen	45
2. Kallikrein-Ausscheidung im Urin bei Prostata-Hoden-Erkrankung	47
3. Kallikrein-Ausscheidung im Urin bei urologischen Erkrankungen	49
4. Kallikrein-Ausscheidung im Urin bei Magencarcinom	50
G. Bestimmung der Kallikrein-Ausscheidung nach Verabreichung von Hydrocortisonazetat bei Hunden	51
III. KONSTITUTIONSFORMELN der angewandten Steroidhormone	53
IV. ZUSAMMENFASSUNG und Besprechung der Ergebnisse	54
V. SCHRIFTTUM	57
VI. LEBENSLAUF	65

I. THEORETISCHER TEIL

A. EINFÜHRUNG UND ÜBERSICHT

Die Untersuchungen über Kallikrein nahmen ihren Ausgangspunkt von Beobachtungen von E. K. FREY im Jahre 1925.

Spritzte er einem narkotisierten Hund, dessen Carotis an ein Frank-Pettersches Federmanometer angeschlossen war, wenige Kubikzentimeter Harn in eine Vene ein, so änderte sich das Bild der Blutdruckkurve in charakteristischer Weise; die vorher gleichmässigen Ausschläge wurden von Puls zu Puls grösser und rascher, der mittlere Blutdruck sank je nach der verabreichten Harnmenge. Etwa nach einer halben Minute wurden die Amplituden wieder kleiner, der mittlere Blutdruck stieg wieder an, und die Kurve erhielt ihr ursprüngliches Aussehen. Wurde nach einigen Minuten die Einspritzung wiederholt, so erfolgte die gleiche Veränderung des Kurvenbildes.

Die blutdrucksenkende Wirkung des Harns war schon öfter beobachtet worden. E. E. ABELOUS und E. BARDIER gewannen 1909 bei der Suche nach dem Urämiegift aus dem Harn neben einer blutdrucksteigernden eine blutdrucksenkende Fraktion, die sie Urohypotensin nannten.

Auch andere Forscher haben die blutdrucksenkende Wirkung des Harns festgestellt, aber keiner äusserte die Vermutung, dass sie durch eine physiologisch bedeutsame Substanz verursacht sein könnte.

Es ergab sich, dass der kreislaufaktive Stoff, der später den Namen Kallikrein erhielt, bei intravenöser Injektion eine Erweiterung der kleinsten Blutgefässe, der Arteriolen und Kapillaren bewirkt. Aber diese Erweiterung erfolgte nicht in allen Gebieten des Blutkreislaufs gleichmäs-

sig, sondern bevorzugt im Coronarkreislauf, im Gehirn, in der quergestreiften Muskulatur, in der Haut und in der Lunge. Dies führt zu einer Senkung des mittleren Blutdrucks bei erhöhtem Schlagvolumen und etwas erhöhter Schlagzahl des Herzens bei gleichzeitiger passiver Verminderung der Blutfülle im Splanchnicusgebiet.

Es konnte nachgewiesen werden, dass der im Harn ausgeschiedene blutdrucksenkende Stoff aus dem Pankreas stammt. Im Blut geht der grösste Teil des vom Pankreas gelieferten Kallikreins mit einem besonderen Stoff (Inaktivator genannt) eine Verbindung ein, wodurch es pharmakologisch unwirksam wird. Dieser Inaktivator verursacht aber nicht eine Zerstörung des Kallikreins, sondern hebt die pharmakologische Wirkung des Kallikreins reversibel auf. Die Bindung des Kallikreins an den Inaktivator kann durch Ansäuern oder durch fermentative Verdauung des Inaktivators, der ein Eiweisskörper ist, wieder rückgängig gemacht werden.

Bei der systematischen Suche nach der Herkunft des im Blut nachweisbaren Kallikreins gab die von E. K. FREY und F. SCHULTZ gemachte Feststellung der ausserordentlich starken Blutdrucksenkung, die der Inhalt einer operativ entfernten menschlichen Pankreaszyste nach intravenöser Injektion beim Hund auslöste, einen wichtigen Hinweis. Bei der Aufarbeitung von Bauchspeicheldrüsen fand man so grosse Mengen der blutdrucksenkenden Substanz, dass das Pankreas als ihr Quellgebiet angesehen werden musste. In diesem Zusammenhang bildete man den Namen "Kallikrein", nach dem griechischen Wort für Bauchspeicheldrüse.

Das Pankreas kann aber nicht die einzige Bildungsstätte des Kallikreins sein, da nach seiner Wegnahme die Ausscheidung im Harn nicht vollständig aufhört. E. WERLE fand 1936, dass auch im Mundspeichel Kallikrein in grossen Mengen regelmässig vorkommt.

Eine grosse Reihe der referierten Ergebnisse der Kallikrein-Forschung verdanken wir Herrn Prof. Dr. Dr. Eugen WERLE.

Der Kallikreingehalt im Pankreas und Blut der Säugetiere ist sehr verschieden. Bei Schweinen findet man besonders grosse, bei Pferden sehr geringe Kallikreinmengen. Die Unterschiede sind so bedeutend, dass man daraus auf einen verschiedenen physiologischen Bedarf schliessen kann. Auch die Ansprechbarkeit für Kallikrein ist bei den einzelnen Arten der Säugetiere sehr verschieden. Der Hund spricht sehr gut, die Katze nur wenig auf Kallikrein an. Während es sich aber hier um einen graduellen Unterschied handelt, besteht ein prinzipieller Unterschied zwischen den Säugetieren und den Vögeln. Beide produzieren Kallikrein, bei beiden Klassen ist das Pankreas die Hauptbildungsstätte und wird das Kallikrein vom Blut inaktiviert und von der Niere wieder aktiv ausgeschieden, aber die Säugetiere sprechen nicht auf das Kallikrein der Vögel an und umgekehrt.

Durch seine Unbeständigkeit gegen Kochen, gegen schwache Säure und Lauge unterscheidet sich das Kallikrein von den meisten anderen Hormonen und gleicht den Fermenten. Tatsächlich wird vom Kallikrein eine fermentative Wirkung ausgeübt. Es spaltet aus einer im Serum vorhandenen Eiweissverbindung ein Peptid ab, das am isolierten Darm eine Kontraktion erregt und blutdrucksenkend wirkt. Man nennt diese Substanz Kallidin. Vielleicht wirkt das Kallikrein auf die Blutgefässe auch über das Kallidin, das wie erwähnt selbst eine gefässerweiternde Wirkung, allerdings von viel kürzerer Dauer als das Kallikrein, ausübt. Um die Blutverteilung den wechselnden Bedürfnissen des Lebens anzupassen, bedient sich der Körper neben dem Mechanismus der nervösen Regulation einer Reihe von Stoffen, die als körpereigene kreislaufaktive Stoffe zusammengefasst werden. Ihr Zusammenspiel regelt den Blutkreislauf im allgemeinen sowie die vermehrte oder verminderte Durchblutung einzelner Gebiete des Körpers. Bei dieser Regulation hat das Kallikrein mit seinen komplizierten Aktivierungs- und Inaktivierungsverhältnissen und seiner gerade hierdurch besonders grossen Anpassungsfähigkeit eine wesentliche funktionelle Bedeutung.

B. DEFINITION

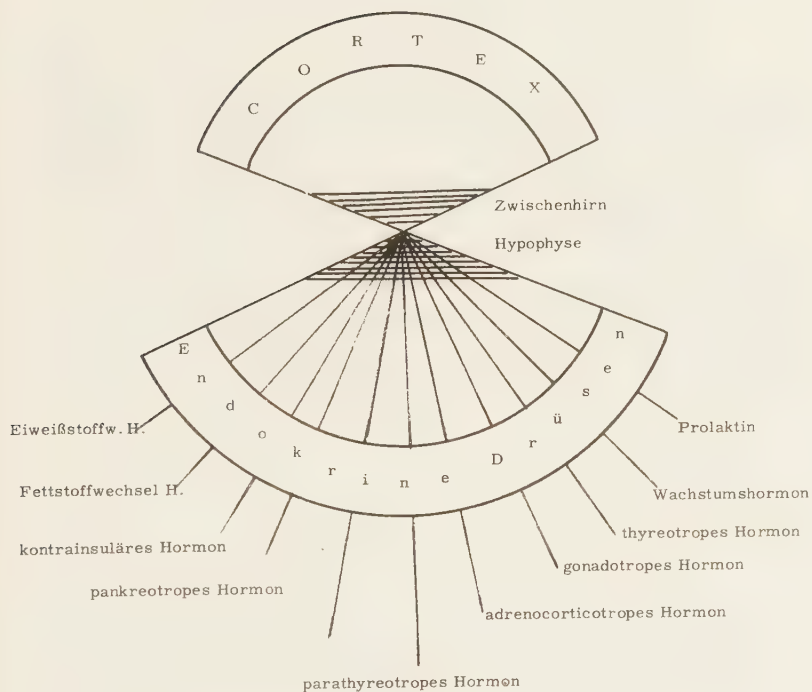
Da die Reindarstellung des Kallikreins und seiner Inaktivatoren noch nicht erreicht ist, werden als Mass biologisch definierte Einheiten verwendet. Eine Kallikrein-Einheit - 1 K.E. - ist diejenige Menge Kallikrein, die bei intravenöser Injektion an der Carotidruckkurve eines Hundes dieselbe Wirkung hervorruft wie 5 ccm normaler Menschenharn, der durch Cellophanmembran gegen fliessendes Wasser dialysiert wurde. Diese 5 ccm Harn müssen mindestens 50 l Harn entnommen sein, der von einer grösseren Anzahl gesunder Menschen unter besonderen Vorichtsmassnahmen gesammelt wurde.

C. FRAGESTELLUNG

Nach FREY und KRAUT ist das Kallikrein ein Hormon, das in der Hauptsache im Pankreas gebildet wird. Da die Funktion der peripheren Hormondrüsen vom Hypophysen-Vorderlappen Zwischenhirnsystem gesteuert wird (siehe dazu nebenstehendes Schema), war anzunehmen, dass sich Störungen von seiten der Hypophyse und der Nebennieren bei der Kallikrein-Ausscheidung im Harn bemerkbar machen müssten.

Es wurde in der vorliegenden Untersuchung die Kallikrein-Ausscheidung im Harn bei endokrinen Störungen gemessen.

S I N N E S W E L T



SCHEMA I

Schematische Darstellung der inneren sekretorischen Regulation

D. METHODEN DES NACHWEISES UND DER QUANTITATIVEN BESTIMMUNG DES KALLIKREINS

Eine chemische Bestimmungsmethode für Kallikrein gibt es noch nicht. Man ist daher zu seinem Nachweis und zu seiner Messung auf biologische Methoden angewiesen. Man kann die Bestimmungen an überlebenden Organen vornehmen, z.B. durch Messung des Tonus des überlebenden Darms von Hunden oder Katzen oder des Uterus von Katzen. Alle diese Verfahren eignen sich aber nur zum qualitativen Nachweis. Zu quantitativen Untersuchungen bewährte sich bisher allein die Bestimmung des Blutdruckes am ganzen Tier, am besten die fortlaufende Schreibung des Carotisdruckes mit dem Frank-Petterschen Federmanometer oder dem Ludwig'schen Quecksilbermanometer beim Hund.

1. VERSUCHSTIERE

Für die biologische Messung des Kallikreins ist unter den verschiedenen Laboratoriumstieren der Hund das geeignetste Tier. Er zeichnet sich durch besonders grosse Empfindlichkeit gegen Kallikrein aus, ebenso spricht er auf wiederholte Gaben von Kallikrein gleichmässig an.

2. DURCHFÜHRUNG DER KALLIKREINBESTIMMUNG

Für die Kallikreinmessung werden die Hunde in folgender Weise vorbereitet:

1. Narkose. Nach H. REIN und D. SCHNEIDER erhalten Hunde unter 10 kg Gewicht 1 ccm 2%ige Morphiumlösung (subcutan).

Hunde bis 20 kg 1,5 ccm 2 %ige Morphiumlösung (subc.)

Hunde ü. 20 kg 2,0 ccm 2 %ige Morphiumlösung (subc.)

Nach etwa 20 Minuten wird pro kg Körpergewicht 0,5 ccm (0,05 g) Pernocton verabreicht. Zur Blutdruckmessung wird das Manometer meist an eine Carotis angeschlossen, wobei der Vagus nicht verletzt werden soll. Als gerinnungshemmende Sperrflüssigkeit dient 20 %ige Mangesium-sulfatlösung. Verwendet man das Ludwig'sche Quecksilbermanometer, so kann auch 6 %ige Sodalösung als Sperrflüssigkeit benutzt werden, die nach TRENDELENBURG durch einen dünnen Strahl von Quecksilber sehr langsam in die Carotis gedrückt wird. Die Einspritzungen werden am einfachsten in die Vena Saphena an der Innenseite des Oberschenkels gemacht. Ziehen sich Messungen über mehrere Stunden hin, so lässt die Ansprechbarkeit der Versuchstiere für Kallikrein allmählich nach, besonders wenn unreine Präparate zur Untersuchung kommen. Der Kreislauf des Hundes bessert sich wieder im Verlauf einer Stunde nach langsamem intravenösem Einströmen von etwa 200 ccm 20 %iger Traubenzuckerlösung, der 1 ccm 10 %iger Sympatollösung zugesetzt wurde; die ursprüngliche Empfindlichkeit kehrt meist zurück. Gelegentlich lässt sich die Ansprechbarkeit auch durch einen Aderlass verbessern. Die Unterstützung von Herz- und Blutkreislauf durch Sympatol und Strophantin hat sich ebenfalls gut bewährt. Um eine bakterielle Zersetzung zu vermeiden, muss Kallikrein steril abgefüllt und aufbewahrt oder durch Überschichten mit Toluol konserviert werden. Während der Kriegszeit und vor allem in der Nachkriegszeit sank der Kallikrein Gehalt des Harns in Deutschland beträchtlich. Nach Angaben von F. SCHULTZ befand

1946 durchschnittlich 1 K.E. in 15 ccm Harn.

Den Kallikreingehalt unbekannter Lösungen bestimmt man mit Hilfe eines Standardpräparates, welches in 1 ccm eine Kallikreineinheit enthält. Man injiziert abwechselnd das zu untersuchende Präparat und die Standardlösung bis die Wirkung beider übereinstimmt. Dabei kommt man im allgemeinen am Hund mit etwa 0,1 oder 0,2 K.E. als Vergleichsmenge aus.

3. BESTIMMUNG DES KALLIKREINS IM HARN

Zur quantitativen Bestimmung des Kallikreins im Harn werden abgemessene Proben der in 24 Std. ausgeschiedenen und unter Toluol aufbewahrten Harnmenge, deren Gesamtvolumen notiert wird, in Cellophanbeuteln 24 Std. gegen fließendes Brunnenwasser dialysiert, in manchen Fällen danach im Vakuum bei Zimmertemperatur eingeengt und zur Entfernung von Ungelöstem zentrifugiert. Dann wird das Endvolumen gemessen und der Gehalt an Kallikreineinheiten pro ccm am Hund durch Vergleich mit der festgelegten Standardeinheit bestimmt. Durch Umrechnung auf das ursprüngliche Harnvolumen erhält man die in 24 Std. ausgeschiedenen Kallikreinmengen. Will man sich davon überzeugen, dass keine anderen kreislaufaktiven Stoffe nach der Dialyse vorhanden sind, so muss man Kochproben und Inaktivierungsversuche durchführen. Nach Kochen oder Versetzen der Lösungen mit Inaktivator muss die Kreislaufwirkung aufgehoben sein.

II. EIGENE VERSUCHE

A. BESTIMMUNG DES KALLIKREINS

BEI HYPOPHYSEKТОMIERTEN RATTEN

Es wurden je 10 männliche und 10 weibliche Ratten mit je 100 g Körpergewicht für den Versuch vorgesehen, Normal und einheitlich gefüttert. Eine Woche lang wurde als Leerwert Urin gesammelt, am 31. 10. 1956 wurden alle Ratten hypophysektomiert und fünf Tage lang danach Urin gesammelt. Vier Wochen nach Hypophysektomie wurden den überlebenden Ratten je 100 E ACTH eingespritzt und 2 Tage lang danach Urin gesammelt. Die Urine wurden nach der üblichen Vorbereitung auf Kallikrein ausgetestet und zum besseren Vergleich wurde die tägliche Kallikreinausscheidung je auf eine weibliche und männliche Ratte umgerechnet.

Tabelle 1

	Datum	tägl. KE-Aussch. 1 männl. Ratte	tägl. KE-Aussch. 1 weibl. Ratte
Leerwert		1,65	2,50
Hypo- physektomie	31.10.56	1,40	2,4
	1.11.56	1,25	2,25
	5.11.56	0,97	1,2
	6.11.56	1	0,36
	7.11.56	0,97	0,45
100 E ACTH	26.11.56	0,33	0,1
	27.11.56	0,5	0,45
	28.11.56	0,25	0,1

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, ist genau nach unseren Erwartungen die Kallikrein-Ausscheidung nach der Hypophysektomie innerhalb 4 Wochen stark abgesunken. Bei Gabe von 100 E ACTH 4 Wochen nach der Hypophysektomie ist deutlich ein Anstieg der Kallikrein-Ausscheidung festzustellen. Sie erreicht aber bei weitem nicht mehr den Wert vor der Hypophysektomie. Genau so wie bei Verabreichung von ACTH bei vorhandener Hypophyse bleibt der Anstieg nicht lange erhalten, fällt sogar bei hypophysektomierten Ratten schneller ab. Der Einfluss der Hypophysektomie und der ACTH-Gabe auf die Kallikrein-Ausscheidung im Urin ist bei weiblichen und männlichen Ratten praktisch gleich.

B. TESTOSTERONPROPIONAT-WIRKUNG BEI KALLIKREIN-AUSSCHIEDUNG IM URIN

TÖNIS hat dargelegt, dass die Wirkung der androgenen Hormone bei der Behandlung des inoperablen Mammacarcinoms in erster Linie auf der durch die hohen Hormongaben bedingten weitgehenden Hemmung der Tätigkeit des Hypophysenvorderlappens (HVL) beruht, die zu einem Ausfall des auf das Wachstum vieler Mammacarcinome proliferierend wirkenden Follikelhormons führt; ferner, dass sich der HVL nur für einen kurzen Zeitraum durch die Hormonzufuhr blockieren lässt und dann seine Tätigkeit wieder aufnimmt. Daher hat man die Hypophysektomie nach dem Aufhören der Hormonwirkung empfohlen.

HOHLWEG hat jedoch tierexperimentelle Untersuchungen über die Hemmung des HVL mit Sexualhormonen mit dem Ziele durchgeführt, einen Weg zu finden, auf dem die Hypophyse durch Sexualhormonzufuhr über einen längeren Zeitraum völlig gehemmt werden kann.

Die ersten Versuchsreihen haben gezeigt, dass bei ausgewachsenen weiblichen Ratten wöchentlich $2 \times 0,5$ mg Testosteronpropionat (TP) nach 2 Injektionen ein Aufhören des Zyklus erzielen kann. In weiteren Versuchen hat man dann das TP in gleichen Dosierungen laufend weiter gegeben und fand dabei, dass nach 5-7 Wochen trotz der laufenden Hormonzufuhr bei allen Tieren wieder der Oestrus auftrat. Von diesem Zeitpunkt an haben also die Hormongaben keinen Einfluss mehr auf den HVL. Es wurden dann alle 4 Wochen die Hormongaben erhöht und das Injektionsintervall verringert. Damit konnte man während der ganzen Versuchsdauer (über 5 Monate) eine vollkommene Hemmung des HVL erzielen.

Bei der Hormonbehandlung der Mammacarcinome bei Frauen gibt man deshalb wöchentlich 3×50 mg TP und alle 4-6 Wochen wird die Dosis

erhöht und das Injektionsintervall verringert.

Bei Patient Nr. 1, G.R., 17 Jahre, der wegen einer alten Speiseröhrenverätzung mit Fistelhernie, welche seit 6 Jahren besteht, in die Chirurgische Klinik kam, haben wir die Kallikrein-Ausscheidung im Urin untersucht. Danach bekam der Patient wegen schädlicher Wirkung des Testosteronpropionat (TP) keine Maximaldosis, sondern nur 30 mg TP. Trotzdem war ein starkes Absinken der Kallikrein-Ausscheidung zu beobachten. Die gemessene Kallikrein-Tagesausscheidung betrug vor der TP-Injektion 65 K.E. Am ersten Tag danach 32,5 K.E. und am zweiten Tag 36 K.E., so dass man von einer Verminderung bis zur Hälfte sprechen kann. Wie die experimentelle chirurgische Ausschaltung der Hypophyse, so bewirkt auch die hormonelle eine verringerte Ausscheidung von Kallikrein im Urin.

C. EINFLUSS VON ACTH AUF DIE KALLIKREIN- AUSSCHIEDUNG IM URIN DES MENSCHEN

Wie aus den Untersuchungsergebnissen der Patienten Nr. 2 bis Nr. 7 sowie aus verschiedenen anderen Fällen in dieser Untersuchungsreihe hervorgeht, hat ACTH die Wirkung, die Kallikreinausscheidung im Urin zu steigern, so dass je nach vorherigem Ausgangswert eine bis sechsfache Erhöhung eintreten kann. Bei Patienten, die von vorneherein einen niedrigen Ausgangswert haben, ist eine grössere Erhöhung zu erwarten als bei den Patienten mit höherem Ausgangswert.

Bei der Patientin Nr. 3, Ursula P., 18 Jahre, die seit 10 Monaten mit ACTH behandelt wurde, haben wir von vorneherein eine stark erhöhte Kallikrein-Ausscheidung beobachtet.

Am ersten Tag nach der ACTH-Injektion erreicht die Kallikrein-Ausscheidung ihren maximalen Wert und sinkt danach wieder ab. Etwa am dritten Tag erreicht sie ihren anfänglichen Wert und bleibt dann, abgesehen von geringen Schwankungen, etwa konstant.

Patient Nr. 2 (Luise F., 20 Jahre)

Die Patientin kam zur Aufnahme in die Klinik wegen Herzbeschwerden, die zwar nicht mit Atemnot, jedoch mit deutlichem Angstgefühl einhergingen und mit plötzlich auftretenden Schmerzempfindungen an Armen und Beinen, die den Verdacht einer Neuritis nahelegten.

Bei klinischer Untersuchung fand sich eine ausgesprochene vegetative Dystonie, eine leicht vergrößerte Schilddrüse.

Therapeutisch wurde täglich 1 Tablette Ephynal, 50 mg Betabion und wegen der neuralgischen Beschwerden vorübergehend Irgapyrin verabreicht. -

Da die Patientin nach wie vor über die alten Beschwerden klagte, wurden trotz des normalen Calciumspiegels ansteigend AT 10-Tropfen (von 3x5 bis 3x15 Tropfen täglich) gegeben und ausserdem wurden verschiedene ACTHinfusionen durchgeführt.

Tabelle 2

	Datum	Tg. Aus- scheid.	Spez. Gew.	vor u. nach Dialyse	KE-Tg. Aus- scheidung
40 E ACTH Infusion	1) 30. 5. 56	270 ccm	1011	270-309 ccm	52 KE
	2) 31. 5. 56	1650 "	1011	40- 45 "	278, 5 KE
	3) 1. 6. 56	850 "	1028	40- 64 "	272 KE
	4) 2. 6. 56	800 "	1026	100-114 "	182, 5 KE
50 E ACTH Infusion	1) 20. 6. 56	830 "	1024	150-180 "	299 KE
	2) 21. 6. 56	1230 "	1019	150-175 "	574 KE
	3) 22. 6. 56	850 "	1024	150-180 "	255 KE
	4) 23. 6. 56	1480 "	1020	150-174 "	198 KE
50 E ACTH Infusion	5) 24. 6. 56	980 "	1024	150-155 "	150 KE
	6) 26. 6. 56	1850 "	1018	150-172 "	162 KE
	7) 28. 6. 56	1100 "	1020	150-172 "	157 KE
	8) 30. 6. 56	1350 "	1013	150-170 "	153 KE
	9) 2. 7. 56	1400 "	1025	150-185 "	517 KE

Die Patientin erhielt 3 mal eine ACTH Infusion. Die vor und nach den Infusionen gemessenen Werte für die Kallikrein-Ausscheidung im Harn sind in Tabelle 2 verzeichnet.

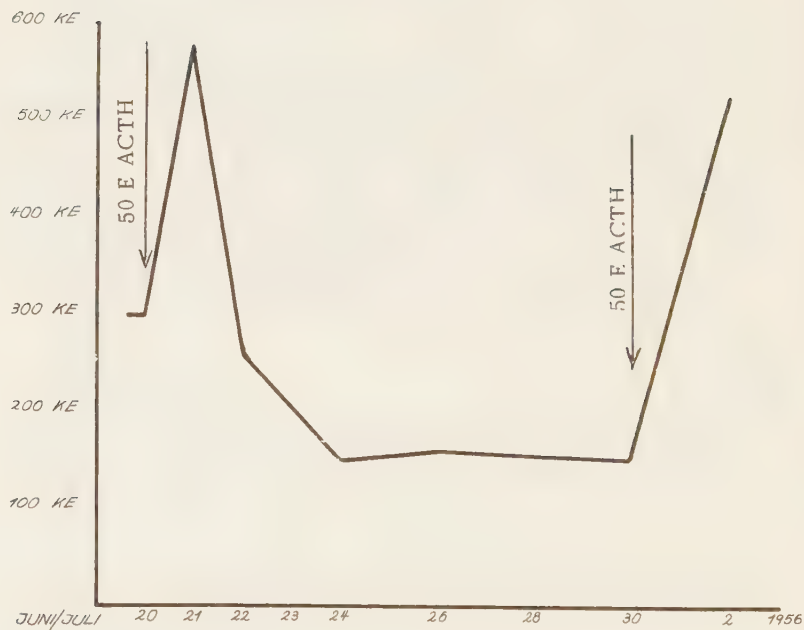


Abbildung 2

Die Werte vor und nach der 2. und 3. Infusion sind in Abbildung 2 kurvenmässig aufgetragen. Die Kurve lässt erkennen, dass nach Infusion von 50 E ACTH die Kallikrein-Ausscheidung jeweils vorübergehend stark ansteigt.

Patient Nr. 3

Ursula P., 18 Jahre

Die Patientin ist seit längerer Zeit krank. Es handelt sich bei der Patientin um Periearteriitis nodosa. Zunächst erhielt die Patientin 2 x wöchentlich 40 E ACTH sowie täglich 1/2 Tablette Cortril. Danach versuchsweise Absetzen dieser Mittel, wonach sofort eine Verschlechterung eintrat.

Es wurde weitere ambulante Behandlung mit ACTH i. m. und Cortril empfohlen.

Tabelle 3

	Datum	Tg. Aus- scheid.	Spez. Gew.	vor u. nach Dialyse	KE-Tg. Aus- scheidung
40 E ACTH	21. 7. 56	500 ccm	1018	300-400 ccm	375 KE
40 E ACTH	24. 7. 56	312 "	1025	200-250 "	281 KE
40 E ACTH	31. 7. 56	1100 "	1019	150-175 "	225 KE

Da die Patientin dauernd ACTH erhielt, war ein "Ausgangswert" nicht gegeben. Man erkennt aber, dass die Patientin wohl unter dem Einfluss von ACTH dauernd mehr Kalikrein ausscheidet, als der Norm entspricht.

Patient Nr. 4

Josephine W., 16 Jahre

Bei der Patientin handelt es sich um einen M. cushing. Hypophysär-diencephaler Genese mit Überfunktion der Nebennierenrinde. Die Blutbild- und Urinbefunde waren normal, die BSG betrug 12/25. Die Kontrolle der Serumelektroph. ergab keinen Anhalt für eine Natriumretension oder Kaliumverarmung. Im ACTH-Test fielen die Eosinophilen von einem Ausgangswert von 225 Zellen bereits nach 4 Stunden auf 25 Zellen. Es wurde Reduktion von Ficortrilgaben auf 3 x je 1 Tablette wöchentlich bei kochsalzarmer Kost und Frenantol 3 x 1 Tablette täglich empfohlen.

Tabelle 4

	Datum	Tg. Aus- scheidung	Spez. Gew.	vor u. nach Dialyse	KE-Tg-Aus- scheidung
1)	12. 7. 56	720 ccm	1008	120-132 ccm	84 KE
2)	13. 7. 56	1550 "	1010	90-102 "	117 KE
3)	14. 7. 56	980 "	1026	100-113 "	83,5 KE
25 E ACTH	15. 7. 56	1400 "	1015	110-132 "	420 KE

Patient Nr. 5

Käthe B., 38 Jahre

Bei der Patientin handelt es sich um eine Adipositas mit leicht hypothyreotischer Stoffwechsellage, um eine erhebliche vegetative Dystonie und um eine leichte Ovarial-Insuffizienz. An der Wirbelsäule waren geringfügige artherotische Veränderungen nachweisbar. Gynäkologisch fand sich eine Ovarial-Insuffizienz und ein Fluor.

Zur Therapie wurden nur zunächst 8 Rohkosttage, anschliessend ein Abmagerungsdiät (kohlehydratreich und eiweiss- und fettarm) verordnet, medikamentös wurde Vegedyston 3 x 1 Tablette und am Morgen jeweils 1/2 Tablette Preludin verabreicht. Der Gynäkologe empfahl zyklusgerechte Hormongaben und zwar in den ersten 14 Tagen des Zyklus je 1 Tablette Progynon C, weiterhin Fluorbehandlung mit Mengebädern und Colpan.

Tabelle 5

	Datum	Tg. Aus- scheidung	Spez. Gew.	vor u. nach Dialyse	KE-Tg. Aus- scheidung
1)	30.5.56	510 ccm	1024	260-308 ccm	60,5 KE
2)	31.5.56	750 "	1024	40- 55 "	51,5 KE
3)	1.6.56	900 "	1024	40- 60 "	270 KE
4)	2.6.56	700 "	1030	100-126 "	132,5 KE

40 E ACTH
Infusion

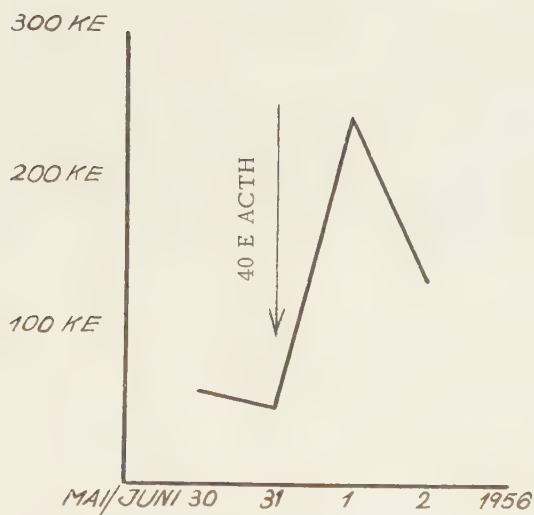


Abbildung 3

Abb. 3 zeigt starken Anstieg der Kallikrein-Ausscheidung im Urin nach Infusion von 40 E ACTH

Patient Nr. 6

Maria M., 32 Jahre.

Bei der Patientin handelt es sich um vorwiegend vegetativ bedingte Beschwerden mit Dyskinesie im Bereich des Darmes und der abführenden Harnwege. Neigung zu Kopfschmerzen, Schweissbildung, Nervosität. Die rechte Niere war stark klopfempfindlich. Röntgenologisch mässige Weitstellung des rechten Nierenbeckens gegenüber dem linken bei ausreichendem Uretertonus. Leichte Lateralbiegung im oberen Verlauf des rechten Ureters. Kein Konkrementnachweis. Der Verdacht auf eine Nebennierenrindeninsuffizienz liess sich im ACTH-Test nicht bestätigen.

Therapeutisch erhielt die Patientin Vegedyston und Effortiltabletten.

Tabelle 6

	Datum	Tg. Aus- scheidung	Spez. Gew.	vor u. nach Dialyse	KE-Tg. Aus- scheidung
25 E ACTH Infusion	17.7.56	500 ccm	1030	100-109 ccm	72 KE
	18.7.56	900 "	1010	100-126 "	484 KE
	19.7.56	380 "	1023	100-124 "	71 KE
	20.7.56	700 "	1015	100-112 "	78,5 KE
4 Tabl. Effortil und Luminal	21.7.56	300 "	1020	100-114 "	34 KE
	22.7.56	900 "	1019	100-122 "	219,5 KE
	24.7.56	500 "	1029	100-132 "	165 KE
	25.7.56	500 "	1034	100-132 "	132 KE

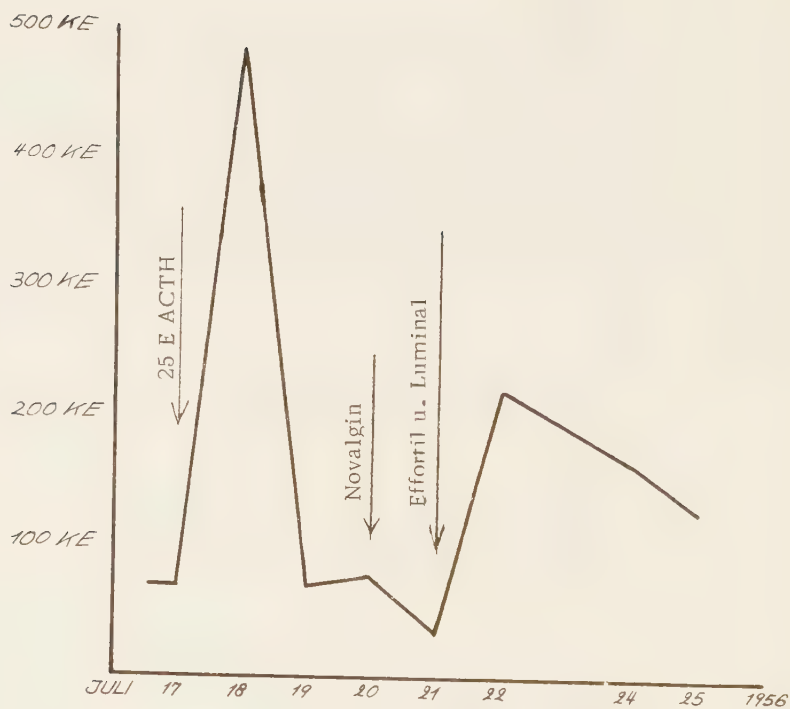


Abbildung 4

zeigt starken Anstieg der K.-Ausscheidung im Urin nach ACTH-Injektion. Interessanterweise wurde die Kallikrein-Ausscheidung auch durch Effortilgaben gesteigert.

Patient Nr. 7

Barbara A., 25 Jahre

Heterosexuelle Entwicklung

Die Patientin hat noch nie die Periode gehabt. An Stelle der Klitoris befindet sich ein penisartiges Gebilde. Labien sind klein vorhanden; an ihrer Stelle sind Ansätze eines Scrotums festzustellen. Es hat sich eine typische Scrotalhaut entwickelt ohne Hodeninhalt oder hodenähnlichem Gewebe. Diese Scrotalhautlappen umgrenzen eine rudimentäre Vagina etwa 1 Querfinger hinter dem Eingang der Vagina und unterhalb des penisartigen Gebildes findet man die Harnröhre. Die Vagina hat eine Tiefe von ca. 7 cm. Man tastet einen derben Ring, dahinter ein kleines sackartiges Gebilde. Uterus und Adnexe sind nicht tastbar.

Tabelle 7

	Datum	Tg. Aus- scheidung	Spez. Gew.	vor u. nach Dialyse	KE-Tg. Aus- scheidung
100 E ACTH	1) 10.7.56	1000 ccm	1017	150-162 ccm	72 KE
	2) 11.7.56	1300 "	1018	120-138 "	74 KE
	3) 12.7.56	950 "	1018	120-139 "	155 KE
	4) 13.7.56	820 "	1018	120-142 "	122,5 KE
	5) 15.7.56	750 "	1020	110-132 "	105 KE
	6) 16.7.56	920 "	1020	100-107 "	105 KE

Wie Tabelle 7 erkennen lässt, verursacht auch bei dieser Patientin die ACTH-Zufuhr einen Anstieg der Kallikrein-Ausscheidung.

D. EINFLUSS VON CORTISON-GABEN

AUF DIE KALLIKREIN-AUSSCHIEDUNG IM URIN DES MENSCHEN

Wie aus den Untersuchungsergebnissen bei der Patientin Nr.8, Katharina J., 38 Jahre, ersichtlich ist, erfolgte nach Gaben von Cortison anfänglich ein allmähliches Absinken der Kallikrein-Ausscheidung und danach ein Ansteigen über den Ausgangswert und danach langsames Absinken zur Norm.

Patient Nr. 8

Katharina J., 38 Jahre

Bei der Patientin handelt es sich um eine Hyperthyreose, um eine latente Tetanie und um eine Gravidität Mens 2.

Patientin klagte über anfallsweise Herzklopfen und Atemnot. Dabei Paraesthesien an den Händen und Füßen. Kältegefühl, Steifheit besonders in den Händen. Bei der Untersuchung boten sich zahlreiche vegetative Labilitätszeichen, wie gesteigerter Dermographismus, feinschlägiger Fingertremor.

Therapeutisch erhielt die Patientin Sedaraupin, Prominaltabletten, AT 10 steigend von 3 x 5 bis 3 x 10 Gtt. Dann Carnigen und Calcipot, Vegedyston und Prominal.

Tabelle 8

Cortison	Datum	Tg. Aus- scheidung	Spez. Gew. °	vor u. nach Dialyse	KE-Tg. Aus- scheidung
200 mg	11.7.56	480 ccm	1028	120-146 ccm	117 KE
200 mg	12.7.56	340 "	1024	120-142 "	80 KE
200 mg	13.7.56	380 "	1019	90-102 "	43 KE
200 mg	14.7.56	750 "	1026	120-144 "	180 KE
100 mg	15.7.56	800 "	1023	120-140 "	183 KE
100 mg	16.7.56	550 "	1020	100-122 "	134 KE
50 mg	17.7.56	1050 "	1020	100-117 "	123 KE
25 mg	18.7.56	1350 "	1018	100-110 "	148,5 KE
	19.7.56	1020 "	1015	100-114 "	116 KE
	20.7.56	1100 "	1015	100-114 "	125,5 KE

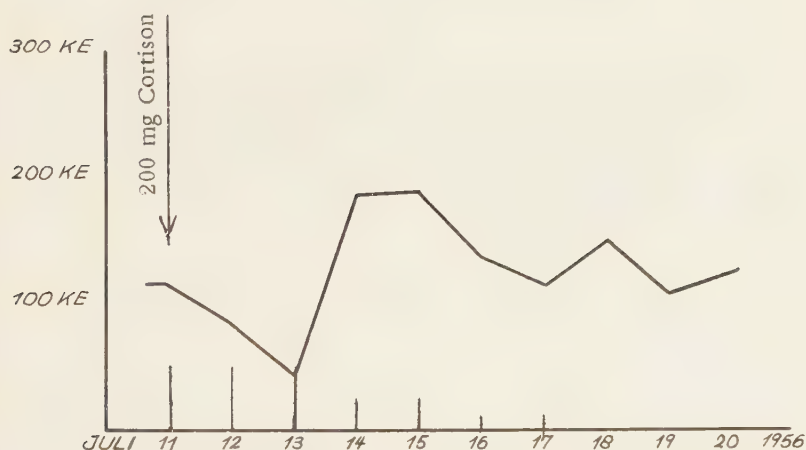


Abbildung 5

zeigt die Cortison-Wirkung. Anfänglich langsames Absinken der K-Ausscheidung im Urin, welches nach einigen Schwankungen zum Normalwert übergeht.

E. BEEINFLUSSUNG DER KALLIKREIN-AUSSCHIEDUNG IM URIN DURCH GABEN VON PREDNISOLON

Im Gegensatz zu Cortisongaben wird bei Prednisolon-Injektionen, wie aus dem Untersuchungsergebnis bei der Patientin Nr. 9, Marie-Luise S., 17 Jahre, ersichtlich ist, zuerst eine leichte Erhöhung der Kallikrein-Ausscheidung im Urin gemessen, die danach langsam absinkt und nach einigen Schwankungen etwa konstant bleibt.

Patient Nr. 9

Marie-Luise S., 17 Jahre

Bei der Patientin handelt es sich um ein Asthma bronchiale mit chronischer Bronchitis. Im Nebefund um eine chronische Sinusitis maxillaris links und eine Fokaltoxikose von seiten der Zähne. Die klinische Untersuchung bot zahlreiche vegetative Labilitätszeichen.

Therapeutisch erhielt die Patientin zunächst Supracillin über 5 Tage sowie Euphyllin-Calcium i. m. mit einer Anfangsdosis von 5 mg. Zum Schluss wurden 40 E Depot-ACTH verabreicht. Damit konnte eine sehr gute Beeinflussung des Zustandes erzielt werden.

Tabelle 9

Prednisolon	Datum	Tg. Aus- scheidung	Spez. Gew.	vor u. nach Dialyse	KE-Tg. Aus- scheidung
1) 50 mg	9.7.56	450 ccm	1025	120-150 ccm	108 KE
2) 50 mg	10.7.56	430 "	1028	120-145 "	208 KE
3) 50 mg	11.7.56	280 "	1031	120-156 "	182 KE
4) 40 mg	12.7.56	380 "	1028	120-146 "	162 KE
5) 40 mg	13.7.56	430 "	1030	120-148 "	159,5 KE
6) 30 mg	14.7.56	580 "	1018	100-216 "	82,5 KE
7) 30 mg	15.7.56	350 "	1014	100-108 "	48,5 KE
8) 20 mg	16.7.56	380 "	1025	110-136 "	82 KE
9) 20 mg	17.7.56	380 "	1025	100-120 "	80 KE
10) 10 mg	18.7.56	680 "	1013	100-214 "	76 KE
	19.7.56	300 "	1022	102-114 "	84 KE
12)	20.7.56	500 "	1020	100-112 "	98 KE

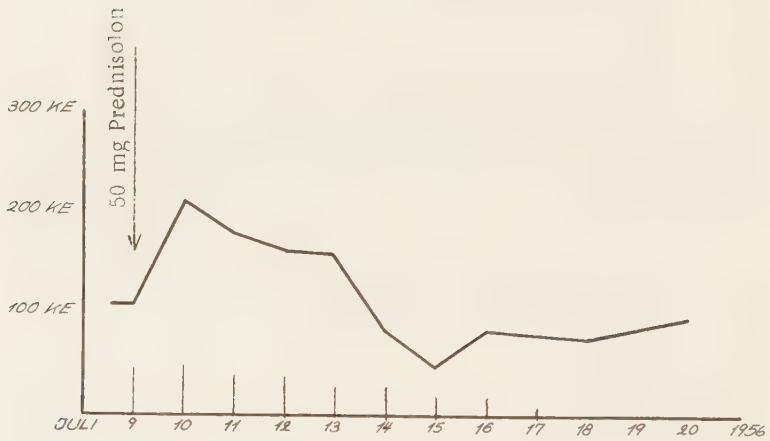


Abbildung 6

zeigt die Wirkung des Prednisolon mit anfänglichem Anstieg der K-Ausscheidung im Urin, welche nach einigen Schwankungen zum Normalwert übergeht.

F. KALLIKREIN-AUSSCHIEDUNG IM URIN BEI STÖRUNGEN DER INNEREN SEKRETION

I. KALLIKREIN-AUSSCHIEDUNG IM URIN BEI ENDANGITIS - ERKRANKUNGEN

Bei unseren Untersuchungen stiessen wir zufällig auf einige Patienten, bei denen fast kein Kallikrein im Urin nachzuweisen war. Da uns die Erkrankung der Patienten - Endangitis - bekannt war, haben wir bei einer Reihe dieser Patienten die Kallikrein-Ausscheidung im Urin untersucht. Wie aus den Ergebnissen der Messungen bei den Patienten Nr. 10-19 ersichtlich ist, scheiden die meisten vor und nach ACTH-Gaben fast kein Kallikrein im Urin aus.

Bei einem kleinen Teil von Patienten, welche eine niedrige Kallikrein-Tagesausscheidung hatten, rief das ACTH nur eine geringe Erhöhung der K-Ausscheidung hervor, bei einigen anderen aber ist eine deutliche Erhöhung zu erkennen (Pat.Nr. 16 und 18).

Da die Endangitis auch therapeutisch mit Padutin (einem Kallikrein-Präparat) behandelt wird, waren für uns diese Ergebnisse von besonderem Interesse. Ob uns bei der Therapie der Endangitis die Feststellung vom Fehlen dieses Hormons einen besseren Weg zur Heilung schaffen wird, wird uns die Zukunft lehren.

ENDANGITIS

Tabelle 10

Patient Nr.	Erkrankung		Datum	Kallikrein- Tag. Aussch.	
10	Endangitis obliterans.		6.6.56	0	KE
Franz W.	Starke Schmerzen in	100 E ACTH	7.6.56	0	KE
71 J.	beiden Beinen	Durabulin	12.7.56	0	KE
11					
Josef S.	Endangitis			15	KE
62 J.		100 E ACTH		63	KE
12					
Alois F.	Endangitis		23.1.57	60	KE
34 J.		100 E ACTH	24.1.57	108,5	KE
13					
Klomen	Endangitis			0	KE
53 J.		100 E ACTH		10	KE
14					
Szech	Endangitis		23.1.57	8	KE
		100 E ACTH	24.1.57	14	KE
15					
Wenger	Endangitis		21.1.57	0	KE
		100 E ACTH	22.1.57	0	KE
16					
Fischer	Endangitis		23.1.57	60	KE
		100 E ACTH	24.1.57	108	KE
17					
Merkle	Endangitis		24.1.57	0	KE
		100 E ACTH	25.1.57	0	KE
18					
Mehsner	Endangitis		24.9.56	24	KE
		40 E ACTH	25.9.56	106	KE
19	Endangitis		17.7.56	0	KE
Ludwig M.			18.7.56	0	KE
			19.7.56	0	KE
			20.7.56	0	KE

2. KALLIKREIN-AUSSCHIEDUNG IM URIN BEI PROSTATA-HODEN-ERKRANKUNG

Patienten Nr. 20-25 (Tabelle 11)

Meistens handelt es sich um ältere Patienten, von denen wir von vorneherein eine verminderte KE-Ausscheidung erwarten. Darüber hinaus ist ein ganz eindeutiges Absinken bis auf 0 KE bei Prostata Hypertrophie Kastrierten und bei einem Fall von Hoden-Nebennieren Tb festzustellen.

FÄLLE VON PROSTATATA-HODEN-ERKRANKUNGEN

Tabelle 11

Patient Nr.	Erkrankung	Datum	Kallikrein- Tag. Aussch.	
20 Josef J. 68 Jahre	Prostata Ca. Kastriert u. teilweise von Pro- stata entfernt Elektroresektion	6.10.56	0	KE
21 Kaspar S. 70 Jahre	Prostata Ca. Kastriert. Zahlreiche Knochen- metastasen	6.10.56	49	KE
22 Richard F. 83 Jahre	Prostata Ca. Kastriert. Elektro- resektion	6.10.56	0	KE
23 Ludwig M. 61 Jahre	Prostata Hypertrophie. Eitrige Cystitis, Para urethralphlegmone. Hochgradige Durch- blutungsstörung an beiden Beinen	50 mg Dura- bolin 100 E ACTH	17.7.56 18.7.56 19.7.56 20.7.56	0 0 0 0 KE KE KE KE
24 Karl S. 62 Jahre	Prostata Hypertrophie mittleren Grades Nieren Insuffizienz beiderseits	100 E ACTH	31.5.56 1.6.56	69,5 280 KE KE
25 Vinzent S. 60 Jahre	Hoden-Nebennieren Tb	100 E ACTH	24.1.57 25.1.57	0 0 KE KE

3. KALLIKREIN-AUSSCHIEDUNG IM URIN BEI UROLOGISCHEN ERKRANKUNGEN

Patienten Nr. 26-28 (Tabelle 12)

Bei urologischen Erkrankungen, besonders bei entzündlichen Prozessen und Hämaturie kann der Urin so viel Blut enthalten, dass es ausreicht, im Urin vorhandenes Kallikrein zu inaktivieren, so dass kein Kallikrein mehr im Urin nachweisbar ist (Fälle Nr. 26 und 27 - Tabelle 12).

Urologische Erkrankungen

Tabelle 12

Patient Nr.	Erkrankung		Datum	Kallikrein- Tag. Aussch.
26	Papillom-Rezidivtumo-		15.7.56	0 KE
Johann W.	ren. (Elektrokoagula-	40 mg		
74 Jahre	tion)	Cortison	16.7.56	0 KE
27			17.7.56	0 KE
Ferdin. W.	Hämaturie	50 mg	18.7.56	0 KE
77 Jahre		Durabolin	19.7.56	0 KE
		100 E		
		ACTH	20.7.56	0 KE
28	Hämorrhoidale Harn-	Durabolin	16.7.56	114 KE
Erich C.	röhrenstriktur.	50 mg	18.7.56	120 KE
37 Jahre	(Operation)			

4. KALLIKREIN-AUSSCHIEDUNG IM URIN BEI MAGENCARCINOM

Wie aus den Untersuchungsergebnissen bei den Patienten 29-32 ersichtlich ist, ist die Kallikrein-Ausscheidung im Harn bei Magen-Ca. sehr stark, meist bis auf Null vermindert. Nach ACTH-Gaben stieg bei 3 Fällen die Kallikrein-Ausscheidung gut merkbar an.

Magen Ca.

Tabelle 13

Patient Nr.	Erkrankung		Datum	Kallikrein- Tag. Aussch.	
29			21.1.57	0	KE
Georg W.	Magen Ca.	100 E ACTH	22.1.57	0	KE
67 Jahre					
30			23.1.57	0	KE
Bruno S.	Cardia Ca inoperabel	100 E ACTH	24.1.57	14	KE
58 Jahre					
31			24.1.57	0	KE
Franz M.	Cardia Ca inoperabel	100 E ACTH	25.1.57	30	KE
65 Jahre					
32			23.1.57	8	KE
Bruno S.	Cardia Ca inoperabel		24.1.57	14	KE
58 Jahre					

G. BESTIMMUNG DER KALLIKREIN-AUSSCHIEDUNG
NACH VERABREICHUNG
VON HYDROCORTISONAZETAT BEI HUNDEN

Zum Versuch wurden 2 Hunde eine Woche lang mit normaler Kost in einen Stoffwechselkäfig gesetzt. Bei Hund I wurden 50 mg und bei Hund II 75 mg Hydrocortisonazetat (Ficortril) i. m. injiziert. Danach wurde 4 Tage lang Urin gesammelt. Nach üblicher Methode wurde die Kallikrein-Tagesausscheidung bestimmt.

Tabelle 14

	Datum	Tg. Aus- scheidung	vor u. nach Dialyse	KE-Tg. Aus- scheidung
75 mg Hydro- cortison	1) 15.9.56	310 ccm	100-124 ccm	693
	2) 17.9.56	1700 "	100-107 "	781
	3) 18.9.56	1700 "	80-100 "	531
	4) 19.9.56	800 "	100-108 "	432
	5) 20.9.56	520 "	100-108 "	288
	6) 21.9.56	350 "	100-120 "	210

Tabelle 14 zeigt die Kallikrein-Ausscheidung von Hund II vor und nach Verabreichung von Hydrocortisonazetat mit deutlichem Absinken des Kallikreins.

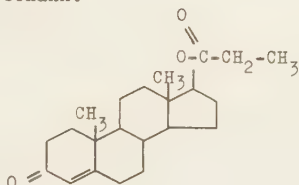
	Kallikrein - Tagesausscheidung	
	<u>Hund I</u>	<u>Hund II</u>
Durchschnittswert vor Hydr. Cort. Azetat	469	668
Durchschnittswert nach Hydr. Cort. Azetat	305	310

In beiden Fällen ergab sich also ein Absinken der Kallikrein-Ausscheidung nach Gaben von Hydrocortison-Azetat und zwar auf die Hälfte des vorherigen Wertes.

III. KONSTITUTIONSFORMELN DER ANGEWANDTEN STEROIDHORMONE

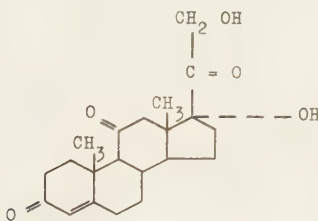
1. ACTH

Eine Formel ist noch nicht bekannt

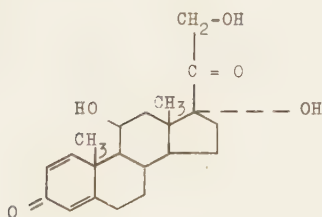


2. Testosteronpropionat

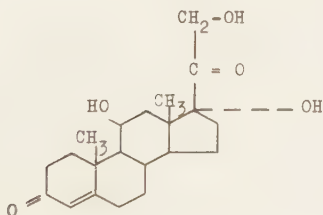
3. Cortison



4. Deltacortril
ist das Warenzeichen
für Prednisolon



5. Ficortenil =
Hydrocortisonazetat



IV. ZUSAMMENFASSUNG UND BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

In dieser Arbeit wurde geprüft, inwieweit Zusammenhänge zwischen Störungen der inneren Sekretion und der Kallikreinausscheidung im Harn nachweisbar sind. Die Ergebnisse von über 150 Urinuntersuchungen an 34 Patienten und einer Reihe von Tieren sind in 14 Tabellen, 7 Abbildungen und 1 Schema dargestellt.

Nach FREY und KRAUT ist das Kallikrein ein Hormon, das in der Hauptsache im Pankreas gebildet wird. Da die Funktion der peripheren Hormondrüsen vom Hypophysen-Vorderlappen-Zwischenhirn gesteuert wird war anzunehmen, dass sich Störungen von seiten der Hypophyse und der Nebenniere bei der Kallikrein-Ausscheidung im Harn bemerkbar machen müssten. Die Untersuchungsergebnisse haben diese Annahme bestätigt.

- I. Bei hypophysektomierten Ratten nimmt die Kallikrein-Ausscheidung stark ab. Nach TÖNIS wird durch Testosteronpropionat (TP) die Tätigkeit des Hypophysen-Vorderlappens sehr eingeschränkt. Bei Patienten, die mit TP behandelt wurden, ist die Kallikrein-Ausscheidung im Urin vermindert.
- II. Die Verabreichung von ACTH führt zu einer Steigerung der Kallikreinausscheidung im Urin. Je nach dem Ausgangswert kann die Ausscheidung bis auf das Sechsfache ansteigen. Bei Patienten mit geringer Kallikreinausscheidung ist der Anstieg nach ACTH-Gabe relativ stärker als bei Patienten mit höherem Ausgangsniveau. Der stärkste Anstieg der Kallikreinausscheidung erfolgt in den ersten 24 Stunden nach der ACTH-Injektion. Danach sinkt die ausgeschiedene Menge langsam wieder ab und erreicht etwa am dritten Tag wieder den Ausgangswert.

- III. Cortison-Verabreichung bewirkte ein allmähliches Absinken der Kallikreinausscheidung. Anschliessend eine Vermehrung bis über die Norm. Dann stellt sich der Ausgangswert wieder ein.
- IV. Im Gegensatz zu Cortison bewirkte Prednisolon in den beiden untersuchten Fällen eine Erhöhung der Kallikreinausscheidung.
- V. Bei Endangitis-Erkrankungen ist die Kallikreinausscheidung meist stark herabgesetzt; in einigen Fällen war sie ganz versiegt. Sie kann dann durch ACTH meist nicht angeregt werden, aber bei denjenigen Patienten, bei denen die Kallikrein-Ausscheidung nicht gleich Null war, bewirkte ACTH eine Steigerung der K.-Ausscheidung bis zum Vierfachen des vorherigen Wertes. Da die Endangitis auch therapeutisch mit Padutin (einem Kallikrein-Präparate) behandelt wird, waren für uns diese Ergebnisse von besonderem Interesse. Ob uns bei der Therapie der Endangitis die Feststellung vom Fehlen dieses Hormons einen besseren Weg zur radikalen Heilung schaffen wird, wird uns die Zukunft lehren.
- VI. Bei Prostata-Hoden-Erkrankungen, Prostatahypertrophie, Prostata-Carcinom sowie nach Kastration bei Männern und nach Uterus-amputation war die Kallikrein-Tagesausscheidung meist sehr gering oder gleich Null.
- VII. Bei urologischen Erkrankungen, besonders bei entzündlichen Prozessen und Hämaturie kann soviel Blut im Urin vorhanden sein, dass dieses alles im Urin vorhandene Kallikrein inaktiviert, d.h. es ist dann kein Kallikrein oder nur sehr wenig im Urin nachweisbar.
- VIII. Bei Magen-Carcinom in vorgeschrittenem Stadium und vorhandenen Metastasen ist die Kallikrein-Ausscheidung im Harn sehr gering. Sie wird durch ACTH-Gaben nicht vermehrt. Bei einem Fall von Cardia-Carcinom kam es nach ACTH-Injektion zu einer vermehrten Kallikreinausscheidung.

- IX. Hydrocortisonacetat-Gaben rufen bei Hunden ein deutlich erkennbares Absinken der Kallikrein-Tagesausscheidung im Urin bis zur Hälfte des vorherigen Wertes hervor.

Wie aus obenstehenden Ergebnissen ersichtlich ist, steht die Ausscheidung des Kallikreins im Urin in direktem Zusammenhang mit der inneren Sekretion. Bei Unterfunktion insbesondere der NN-Rinde kommt es zu einer mehr oder minder ausgeprägten Herabsetzung der Kallikrein-Ausscheidung im Urin, die durch ACTH-Gaben meist wieder gefördert wird.

V. SCHRIFTTUM

1. Bauer, A.: Über die blutdrucksenkende Wirkung des Harns.
Arch.exp.Path.und Pharm. 168, 111, 1932
2. Bischoff, F. und Elliot, A.H.: Some chemical and physiological properties of callicrein.
J.of Biol.Chem. 100, XVII, 1933
- 2a. Chemical studies of callicrein.
J.of Biol.Chem. 117, 7, 1937
- 2b. Purification of the depressor colloid of urine (callicrein).
J.of Biol.Chem. 109, 419, 1935
3. Braun, H.: Über die sekretionsfördernde Wirkung des Kallikreins auf den Magen.
Inaug.Diss.Med. Akad. Düsseldorf 1938
4. Cremer, K.: Zur Kenntnis der Wirkung einmaliger intravenöser Kallikreininjektionen.
Z.exp. Med. 97, 703, 1936
5. Elliot, A.H. und Nuzum, F.R.: The urinary excretion of a depressor substance (Kallikrein of Frey and Kraut) in arterial hypertension.
Endocrinologie 17, 125, 1936
6. Frey, E.K. und Kraut, H.: Ein neues Kreislaufhormon und seine Wirkung.
Arch.exp.Path.und Pharm. 133, 1, 1928
7. Frey, E.K. Werle, E. und Sackers, E.: Über die Wirkung intravenöser und intramuskulärer Kallikreininjektionen beim Menschen.
Z.ges.exp.Med. 96, 404, 1935
8. Frey, E.K., Kraut, H. und Werle, E.: Über die blutzuckersenkende Wirkung des Kallikreins (Padutins).
Klin.Wschr. 1932, S.846

9. Frey, E.K.,
Kraut, H. und
Schultz, F.: Über eine neue innersekretorische Funktion
des Pankreas.
Arch.exp. Path. und Pharm. 158, 334, 1930
10. Frey, E.K. und
Werle, E.: Kallikrein im inneren und äusseren
Pankreassekret.
Klin. Wschr. 12, 600, 1933
11. Felix, J.: An Experimental Study of the Action of
Padutin (Kallikrein)
Acta Med. Scand. LXXXIII, 1-10, 1939
12. Friedländer, R.: Die Wirkung des Kallikreins auf die Gefässe.
Inaug. Diss. Düsseldorf 1931
13. Haun, G.: Zur spasmolytischen Wirkung des Kallikreins
und des Geschehens bei peripheren Durch-
blutungsstörungen im Gewebe unter beson-
derer Berücksichtigung des Kallikreineinflusses.
Inaug. Diss. München 1944
14. Herbig, H.: Über die blutdrucksenkende Wirkung des
Kallikreins.
Arch.exp. Path. und Pharm. 167, 555, 1932
15. Koranyi, A.,
Szennes, T. und
Hatz, B.G.: Über das Vorkommen des Kallikreins im
menschlichen Speichel und der tierischen
Parotisdrüse. Kallikrein kein spezifisches
Pankreashormon.
Dtsch. Med. Wschr. 1937, I, 55
16. Koranyi, A. und
Szennes, T.: Über die Kallikreinausscheidungen bei
Nierenkrankheiten.
Z. ges. exp. Med. 111, 378, 1942
17. Kraut, H.,
Frey, E.K. und
Werle, E.: Der Nachweis eines Kreislaufhormons in der
Pankreasdrüse.
Z. physiol. Chem. 189, 97, 1930

18. Kraut, H.,
Frey, E.K. und
Bauer, E.: Über ein neues Kreislaufhormon.
II. Mitteilg. Z. physiol. Chem. 175, 97, 1928.
19. Kraut, H.,
Frey, E.K. und
Werle, E. Über den Nachweis und das Vorkommen des
Kallikreins im Blut.
(VIII. Mitteilung)
Z. physiol. Chem. 222, 73, 1933
20. Kraut, H.,
Frey, E.K. und
Werle, E.: Über die Inaktivierung des Kallikreins.
Z. Physiol. Chem. 192, 1, 1930
21. Kraut, H.,
Frey, E.K.,
Werle, E. und
Schultz, F.: Nachweis und Vorkommen des Kallikreins
im Harn.
Z. Physiol. Chem. 230, 259, 1934
22. Kraut, H. und
Schweitzer, I.: Versuche zur Isolierung des Kallikreins. I.
Z. physiol. Chem. 284, 211, 1949
23. Kraut, H.,
Frey, E.K.,
Bauer, E. und
Schultz, F.: Zur Kenntnis des Kallikreins.
VII. Mitteilung.
Z. physiol. Chem. 205, 99, 1932
24. Leschke, E.: Erfahrungen mit dem Kreislaufhormon
Kallikrein.
Münch. Med. Wschr. 1930, II. 1925
25. Nefflen, R. W. u.
Skazall, A.: Über einige Stoffwechselwirkungen des intra-
venös zugeführten Kallikreins.
Bioch. Z. 269, 80, 1934
26. Riesser, O.: Über die Gewinnung von reinem Kallikrein
aus Pankreas.
Biochemica et Biophysica Acta 2, 147, 1947
27. Rocha E Silva, M.: Kallikrein und Histamin.
Nature, 3676, 591, 1940

28. Sackers, E.: Über die Wirkung intravenöser und intramuskulärer Kallikrein-Injektionen.
Inaug.Diss., Düsseldorf 1936
29. Schmaus, A.K.: Hormonbehandlung beim Carcinom.
Die Therapie-Woche 424, 425, 1954/55
30. Schneider, D.u. Springorum, P.W.: Über die Kreislaufwirkungen des Padutin.
Arch.klin.Chir. 194, 373, 1939
31. Sivó, R. und Dobozy, E.v.: Über das Padutin.
Klin.Wschr. 1934, S.1602
32. Szakall, A.: Über die Wirkung intravenöser Kallikreinzufuhr auf den tierischen Organismus.
Arch.exp.Path.und Pharm. 166, 301, 1932
33. Szakall, A.: Morphologische Veränderungen nach intravenöser Kallikreinzufuhr als Ursache der Wirkungen auf den Stoffwechsel.
Biochem.Z.269, 92, 1934
34. Ungar, G. und Parrot, J.L.: Sur la présence de la Callicréine dans la salive, et la possibilité de son intervention dans la transmission chimique de l'influx nerveux.
C.R.Soc.Biol., Paris, 122, 1052, 1936
35. Weissbecker, L.: Die Cortisone in der Behandlung chronischer Krankheiten.
Z.die ärztliche Fortbildung 369, 375, 1950
36. Weissbecker, L.: Regulationsstörungen des Hypophysen-Nebennierensystems und ihre Behandlung.
Die Therapie-Woche, 369, 1955/56
37. Werle, E.: Unveröffentlicht
38. Werle, E.: Die Wirkung des Kallikreins auf den isolierten Darm.
Klin.Wschr. 1936, S.848

39. Werle, E.,
Goetze, W. und
Keppler, A.:
Über die Wirkung des Kallikreins auf den
isolierten Darm und über eine neue darm-
kontrahierende Substanz.
Bioch.Z. 289, 217, 1937
40. Werle, E. und
Flossdorf, K.:
Chemie und Pharmakologie des Kallikreins.
Bioch.Z. 296, 282, 1938
41. Werle, E. und
Schwarz, J.J.:
Über die krampf lösende Wirkung des Kalli-
kreins auf den künstlichen Cardiospasmus des
Kaninchens.
Klin. Wschr. 1940, S.245
42. Werle, E. und
Hambüchen, R.:
Zur Kenntnis der blutdrucksenkenden und
spasmolytischen Wirkung des Kallikreins und
der Substanz DK.
Arch.exp.Path.und Pharm. 201, 311, 1943
43. Werle, E.:
Zur Kenntnis des Haushalts des Kallikreins.
Bioch.Z. 269, 415, 1934
44. Werle, E. und
Eckey, P.:
Vergleichende Untersuchung über Kallikrein
und Trypsinkonzentration im menschlichen
Duodenalsaft.
Biochem.Z. 269, 435, 1934
45. Werle, E. und
Urhahn, K.:
Über den Aktivitätszustand des Kallikreins
in der Bauchspeicheldrüse.
Bioch.Z. 304, 387, 1940
46. Werle, E. und
Roden, P. von:
Über das Vorkommen des Kallikreins in den
Speicheldrüsen und im Mundspeichel.
Bioch.Z. 286, 213, 1936
47. Werle, E. und
Roden, P. von:
Über das Vorkommen von Kallikrein in den
Speicheldrüsen und im Mundspeichel und über
eine blutdrucksteigernde Substanz in der
Submaxillarisdrüse des Hundes.
Bioch.Z. 301, 329, 1939

48. Werle, E. : Über die Inaktivierung des Kallikreins.
(II. Mitteilung)
Bioch.Z. 273, 291, 1934
49. Werle, E. und Berek, U.: Zur Kenntnis des Kallikreins.
Bioch.Z. 320, 136, 1950
50. Werle, E.: Über Kallikrein aus Blut.
Bioch.Z. 287, 235, 1936
51. Werle, E. und Markus, A.: Die Anwendung der chromatographischen Adsorptionsmethode für die Reinigung des Kallikreins.
Bioch.Z. 296, 275, 1938
52. Werle, E. und Hürter, J.: Über Ornitho-Kallikrein. I. Mitteilung.
Über kreislaufaktive Substanzen der Vögel.
Bioch.Z. 285, 175, 1936
53. Werle, E., Kehl, R. und Köbke, K.: Über Bradykinin, Kallidin und Hypertensin.
Bioch.Z. 320, 372, 1950
54. Weese, H.: Zur biologischen Auswertung des Kallikreins.
Arch.exp.Path.und Pharm. 173, 36, 1933.

Ich möchte nicht versäumen,
Fräulein Ingeborg M i n o r
für ihre freundliche Hilfe zu danken.

LEBENS LAUF

Am 12. November 1931 wurde ich in Ahwaz in Persien als Sohn des Morteza Nehawandian geboren.

Ich besuchte sechs Jahre die Grundschule und sechs Jahre die Oberrealschule in Ahwaz, die ich im Juli 1951 absolvierte.

Im Sommersemester 1952 begann ich mein Medizinstudium an der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Nach einigen Semestern in Erlangen und Freiburg i.Br. setzte ich mein Studium in München fort.

Im November 1955 begann ich meine Doktorarbeit unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Eugen WERLE im wissenschaftlichen Laboratorium der Chirurgischen Klinik der Universität München.

Im Sommer 1958 legte ich mein Staatsexamen an der Ludwig-Maximilians-Universität München ab.

